

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 745 584 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:

04.12.1996 Bulletin 1996/49

(21) Numéro de dépôt: 96401159.7

(22) Date de dépôt: 30.05.1996

(51) Int Cl.⁶: C07C 235/34, C07C 235/36,
C07D 209/18, C07D 333/24,
C07D 333/32, C07D 307/79,
C07D 307/92, C07D 311/92,
A61K 31/165, A61K 31/40,
A61K 31/38, A61K 31/34

(84) Etats contractants désignés:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(30) Priorité: 31.05.1995 FR 9506435

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

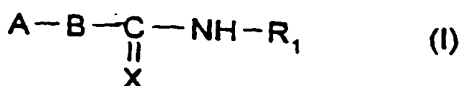
(72) Inventeurs:

- Lesieur, Isabelle
59147 Gondecourt (FR)

- Depreux, Patrick
59280 Armentières (FR)
- Leclerc, Véronique
51000 Lille (FR)
- Delagrange, Philippe
92130 Issy les Moulineaux (FR)
- Renard, Pierre
78000 Versailles (FR)
- Guardiola Lemaitre, Béatrice
92210 Saint Cloud (FR)

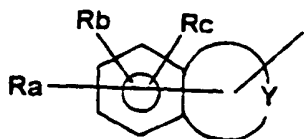
(54) Composés arylalkyl(thio) carboxamides ayant une affinité pour des récepteurs
mélatoninergiques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui
les contiennent

(57) Invention concerne les composés de formule
(I):



dans laquelle:

A représente un groupement de formule:



dans laquelle:

- Y forme avec le noyau benzo qui le porte un cycle choisi parmi naphthalène, dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, benzofurane, 2,3-dihydrobenzofurane, benzothiophène, 2,3-dihydrobenzothiophène, indole, indoline, 2H-indène et indane;
- Ra, Rb et Rc, chacun indépendamment l'un de

l'autre, représentent un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, hydroxy, -Rd et -O-Rd; avec Rd étant choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryle substitué, arylalkyle substitué;

Ra pouvant également former avec Rb et les 2 atomes de carbone adjacents qui les portent, un cycle A₁ choisi parmi furane, dihydrofurane, pyrane et dihydropyrane, A₁ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ou groupements choisis parmi hydroxy, alkyle, alkoxy et oxo;

B représente une chaîne alkylène de 2 à 6 atomes de carbone non substituée ou substituée par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, carboxyalkyle et alkoxycarbonylalkyle étant entendu que B peut également représenter une chaîne méthylène lorsque Y forme avec le noyau benzo qui le porte un naphthalène, un dihydronaphtalène ou un tétrahydronaphtalène et que Ra, Rb et Rc ne représentent pas simultanément des hydrogènes; avec la réserve que Ra, Rb et Rc ne peuvent représenter simultanément des hydrogènes ou un hydrogène et 2 radicaux méthyle ou 2 hydrogènes et un radical méthyle, lorsque Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un in-

EP 0 745 584 A1

dole,
et que le composé de formule (I) ne peut pas être le N-méthyl-3-(4-méthoxy-napht-1-yl)propionamide ni le N-tertbutyl-3-carboxy-4-(napht-1-yl)butyramide.

- X représente un oxygène ou un soufre;
- et R₁ représente un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle.

leurs énantiomères et diastéréoisomères,
et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Des composés permettant d'agir sur le système mélatoninergique sont donc pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées aux troubles du système mélatoninergique.

Description

L'invention concerne de nouveaux composés arylalkyl(thio)carboxamides, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'invention décrit de nouveaux composés arylalkyl(thio)carboxamides qui s'avèrent être de puissants ligands des récepteurs mélatoninergiques.

On connaît dans l'art antérieur des dérivés (indol-3-yl)alkyl(thio)amides qui sont utilisés comme intermédiaires des synthèses de dérivés hétérocycliques thioisomünchnone (Padwa A. et al. Synthesis 1994, n°9, pp 993-1004) ou comme produits de la réaction de Ritter (Kost A.N. et al. Vest. Mosk. Univ. Khim., 1975, 16, pp 22-6).

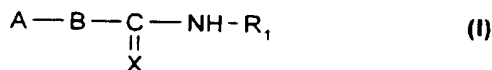
On connaît également le N-méthyl-3-(4-méthoxy-napht-1-yl)propionamide et le N-tertbutyl-3-carboxy-4-(napht-1-yl)butyramide utiles comme intermédiaires de synthèse pour préparer respectivement une benzocyclohexanedione lactone (Taylor E.C. et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, pp 6856-6863) et un inhibiteur de la rénine (EP 427939) ainsi qu'un dérivé naphth-2-ylacétamide utile pour la préparation de dérivés d'acide hydroxamique (Hoffman R.V. et al. J. Org. Chem., 1992, 57, pp 5700-5707).

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années, le rôle capital de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyl tryptamine) dans le contrôle du rythme circadien et des fonctions endocrines, et les récepteurs de la mélatonine ont été caractérisés et localisés.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (34), pp 264-272) et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp 222-223) ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, page 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720), et sur le diabète (Clinical endocrinology, 1986, 24, pp 359-364).

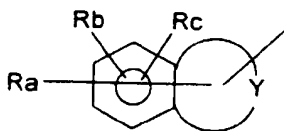
Des composés permettant d'agir sur le système mélatoninergique sont donc pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées aux troubles du système mélatoninergique, et notamment celles mentionnées précédemment.

L'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un groupement de formule :



dans laquelle :

- Y forme avec le noyau benzo qui le porte un cycle choisi parmi naphtalène, dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, benzofurane, 2,3-dihydrobenzofurane, benzothiophène, 2,3-dihydrobenzothiophène, indole, indoline, 2H-indène et indane ;
- Ra, Rb et Rc, chacun indépendamment l'un de l'autre, représentent un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, hydroxy, -Rd et -O-Rd ; avec Rd étant choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryle substitué, arylalkyle substitué ; Ra pouvant également former avec Rb et les 2 atomes de carbone adjacents qui les portent, un cycle A₁ choisi parmi furane, dihydrofurane, pyrane et dihydropyrane, A₁ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ou groupements choisis parmi hydroxy, alkyle, alkoxy et oxo ;
- B représente une chaîne alkylène de 2 à 6 atomes de carbone non substituée ou substituée par un ou plusieurs

radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyl, carboxyalkyle et alkoxy-carbonylalkyle étant entendu que B peut également représenter une chaîne méthylène lorsque Y forme avec le noyau benzo qui le porte un naphthalène, un dihydronaphtalène ou un tétrahydronaphtalène et que Ra, Rb et Rc ne représentent pas simultanément des hydrogènes :

avec la réserve que Ra, Rb et Rc ne peuvent représenter simultanément des hydrogènes ou un hydrogène et 2 radicaux méthyle ou 2 hydrogènes et un radical méthyle, lorsque Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un indole,

et que le composé de formule (I) ne peut pas être le N-méthyl-3-(4-méthoxy-napht-1-yl)propionamide ni le N-tertibutyl-3-carboxy-4-(napht-1-yl)butyramide,

- X représente un oxygène ou un soufre ;
- et R₁ représente un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle,

étant entendu que :

- les termes "alkyle" et "alkoxy" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes "alcényle" et "alcynyle" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un radical phényle, naphthyle ou pyridyle,
- le terme "substitué" affecté aux expressions "aryle" et "arylalkyle" signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy et alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes ;

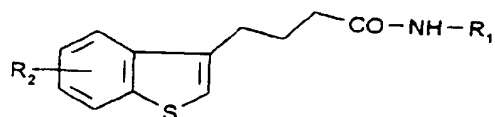
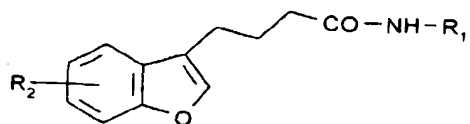
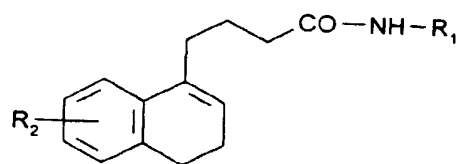
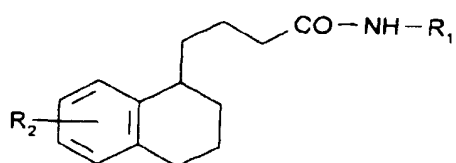
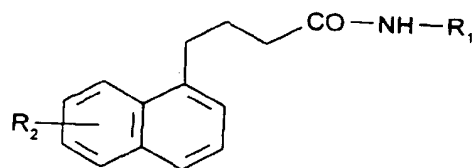
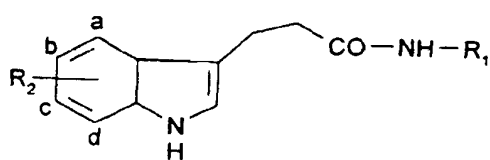
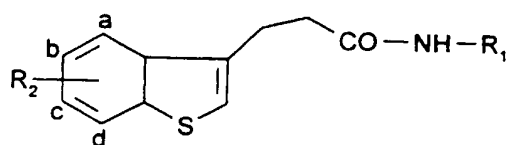
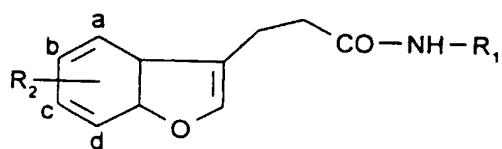
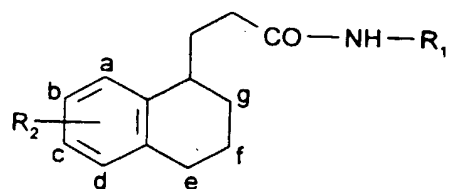
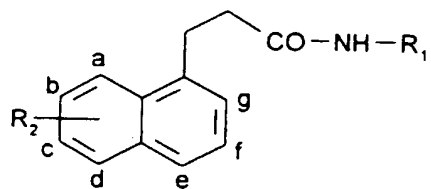
leurs énantiomères et diastéréoisomères,

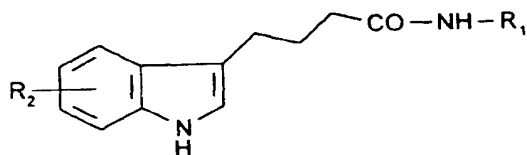
et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle, pris séparément ou ensemble :

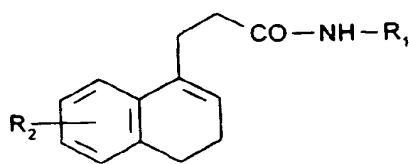
- A représente un naphthyle,
- A représente un naphthyle substitué,
- A représente un naphthyle partiellement hydrogéné, par exemple un 1,2-dihydronaphtyle substitué ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtyl substitué,
- A représente un naphthyle substitué partiellement hydrogéné, par exemple un 1,2-dihydronaphtyle substitué ou 1,2,3,4-tétrahydronaphtyl substitué,
- A représente un benzofuryl,
- A représente un benzofuryl substitué,
- A représente un benzothiényl,
- A représente un benzothiényl substitué,
- A représente un indolyle,
- A représente un indolyle substitué,
- A est substitué par un radical alkoxy,
- A est substitué par un halogène,
- A est substitué par un alkyle,
- B représente une chaîne méthylène,
- B représente une chaîne éthylène,
- B représente une chaîne -(CH₂)₃,
- X représente un soufre,
- X représente un oxygène,
- R₁ représente un alkyle,
- R₁ représente un alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes,
- R₁ représente un cycloalkyle,
- et R₁ représente un cycloalkylalkyle.

Par exemple, l'invention concerne les composés particuliers de formule (I) répondant aux formules (1) à (12) suivantes :





(11)



(12)

dans lesquelles R_2 représente un radical choisi parmi halogène, hydroxy, $-R_d$ et $-O-R_d$ avec R_d tel que défini dans la formule (I).

Par exemple R_2 représente un radical choisi parmi halogène, alkyle et alkoxy.

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle le radical R_2 est en position b du naphthyle ou du tétrahydronaphthyle et les composés de formule (I) dans laquelle R_2 est en position b du cycle benzofuryle, benzothiophène ou indolyle.

De façon particulière, les radicaux alkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle et hexyle et les isomères de squelette des radicaux pentyles et hexyles.

les radicaux alkoxy présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, séc-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy et hexyloxy et les isomères de squelette des radicaux pentyloxy et hexyloxy.

les halogènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi le brome, le chlore, le fluor et l'iode.

les cycloalkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle.

et les groupements alkylènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthylène, éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène et hexaméthylène.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et citrique.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

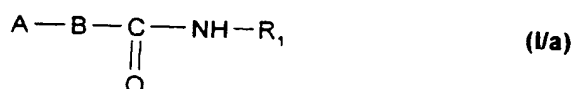
L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que on fait réagir un acide de formule (II) :



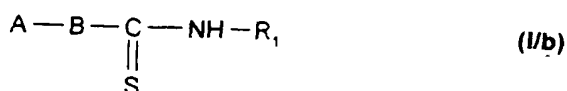
dans laquelle A et B sont tels que définis dans la formule (I), avec une amine de formule (III) :



dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I), pour obtenir le composé de formule (I/a) :



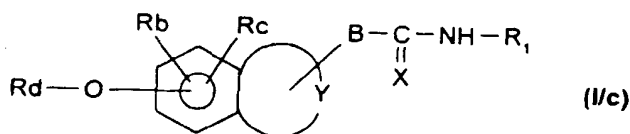
dans laquelle A, B et R_1 sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/a) qui, traité par un réactif de thionation, par exemple le réactif de Lawesson, donne le composé de formule (I/b) :



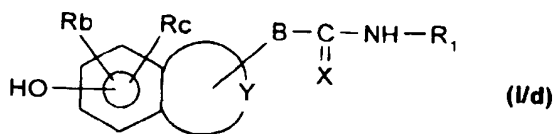
dans laquelle A, B et R_1 sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/a) et (I/b) formant l'ensemble des composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/c) cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle B, X, Y, R_1 , R_b , R_c et R_d sont tels que définis dans la formule (I) caractérisé en ce que l'on greffe le radical R_d sur un composé de formule (I/d) :



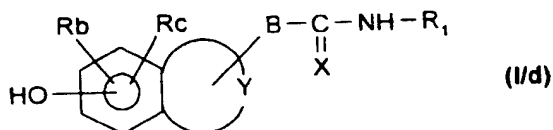
dans laquelle B, X, Y, R_1 , R_b et R_c sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/c) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

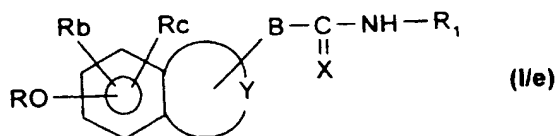
Le greffage du radical R_d peut par exemple être réalisé par l'intermédiaire d'un composé de formule (IV) :



dans laquelle R_d est tel que défini dans la formule (I) et W représente un halogène ou un groupement partant.
Les composés de formule (I/d) :



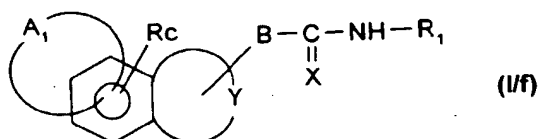
10 dans laquelle B, X, Y, R_1 , R_b et R_c sont tels que définis dans la formule (I) sont accessibles à l'homme du métier par déalkylation d'un composé de formule (I/e) :



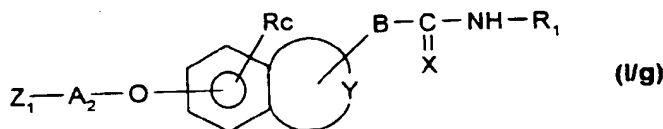
20 dans laquelle B, X, Y, R_1 , R_b et R_c sont tels que définis précédemment et R représente un (C_1-C_6) alkyle, par exemple un méthyle.

Par exemple, la déalkylation du composé de formule (I/e) peut être réalisé grâce au BBr_3 ou à un mélange AlX'_3 , $R'-SH$ dans lequel X' est un halogène et R' est un (C_1-C_6) alkyl.

25 L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/f) :



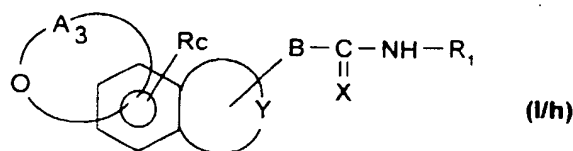
35 dans laquelle B, X, Y, R_1 , R_c et A_1 sont tels que définis dans la formule (I) par cyclisation d'un composé de formule (I/g) :



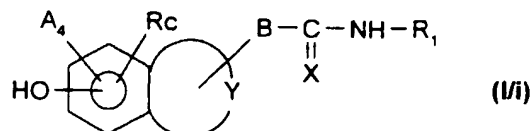
45 dans laquelle B, X, Y, R_1 et R_c sont tels que définis précédemment, A_2 représente une chaîne choisie parmi (C_2-C_3) alkylène et (C_2-C_3) alcénylène, A_2 étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkyl, alkoxy et oxo, et Z_1 étant une fonction réactive, composés de formule (I/f) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- 50 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également le procédé de préparation d'un composé de formule (I/h) :



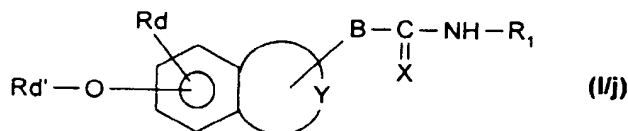
10 dans laquelle B, X, Y, R₁, et R_c sont tels que définis dans la formule (I) et A₃ représente une chaîne (C₂-C₃)alkylène non substituée ou substituée par un radical (C₁-C₆)alkyle caractérisé en ce qu'on cyclise un composé de formule (I/i) :



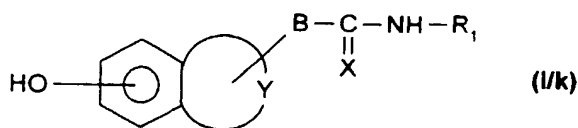
20 dans laquelle B, X, Y, R₁, et R_c sont tels que définis précédemment et A₄ représente un radical (C₂-C₃) alcényle non substitué ou substitué par un radical (C₁-C₆)alkyl, composés de formule (I/h) qui peuvent être, si on le désire,

- 25
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

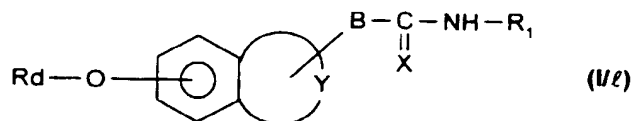
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/j) :



35 dans laquelle Rd, Y, X, B, et R₁ sont tels que définis dans la formule (I) et Rd' peut prendre les mêmes valeurs que Rd tel que défini précédemment, caractérisé en ce que on greffe le radical Rd tel que défini précédemment sur la fonction hydroxy d'un composé de formule (I/k) :

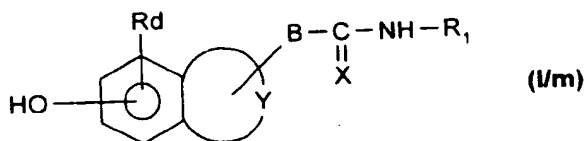


50 dans laquelle Y, B, X, et R₁ sont tels que définis précédemment pour obtenir un composé de formule (I/l) :

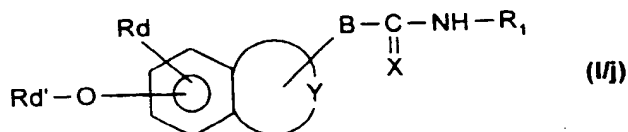


dans laquelle Rd, Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment,

composé de formule (I/f) qui est ensuite soumis à une réaction de transposition pour obtenir le composé de formule (I/m) :



10 dans laquelle Rd, Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment, la fonction hydroxy étant de nouveau greffée par un radical Rd' tel que défini précédemment pour obtenir un composé de formule (I/j) :



dans laquelle Rd, d', Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/j) qui peuvent être, si on le désire,

- 25
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

30 Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes pour le clinicien. Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique et des troubles liés au système mélatoninergique.

35 L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils n'étaient pas toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, qui permettent d'établir que les composés de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du psoriasis, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement anticancéreux.

40 Les composés seront utilisés de préférence dans le traitement des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

45 Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

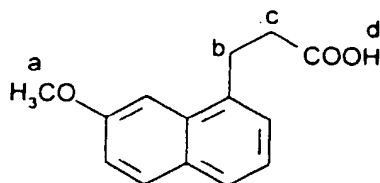
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

50 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

55 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou 2 prises, plus particulièrement entre 1 à 100 mg, par exemple entre 1 à 10 mg.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

PREPARATION 1 : ACIDE 3-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-PROPANOIQUE



Préparation 1

Réactifs :

3-(7-méthoxy naphth-1-yl)propionitrile	: 1 g ($4,7 \times 10^{-3}$ mole)
Solution aqueuse de soude 6N	: 10 cm ³ (6×10^{-2} mole)
Méthanol	: 10 cm ³

Mode opératoire :

Dissoudre le 3-(7-méthoxy naphth-1-yl) propionitrile dans 10 cm³ de méthanol dans une fiole de 100 cm³. Ajouter la solution aqueuse de soude et porter le milieu à reflux pendant une nuit. Laisser refroidir et acidifier le milieu par une solution aqueuse de HCl 6N puis filtrer le précipité formé. Le recristalliser.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 230,26 g/mole pour C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Aspect	: solide blanc
Température de fusion	: 154-155°C
Rf = 0,40	
Eluant	: Acétone/Toluène/Cyclohexane (ci-après ATC) (4/4/2)
Rendement	: 90 %
Solvant de recristallisation	: toluène

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

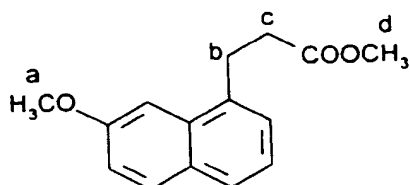
1700	cm ⁻¹	: ν CO acide
1620 et 1600	cm ⁻¹	: ν C=C
1260	cm ⁻¹	: ν CH ₃ O

Analyse spectroscopique de RMN (80 MHz, DMSO, δ) :

2,65	ppm (triplet, 2H)	: H _b	J _{b-c} J _{c-b}	= 7,60 Hz = 7,60 Hz
3,30	ppm (triplet, 2H)	: H _c		
3,90	ppm (singulet, 3H)	: H _a		
7,10-7,40	ppm (massif, 4H)	: H _{2,3,6,8}		
7,60-7,95	ppm (massif, 2H)	: H _{4,5}		
12,20	ppm (signal, 1H)	: H _d échangeable dans D ₂ O		

PREPARATION 2 : ACIDE 4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)-BUTYRIQUE

STADE A : 3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)-PROPANOATE DE METHYLE

**Préparation 2**

Réactifs :

Acide 3-(7-méthoxy naphth-1-yl)propanoïque	: 0,2 g ($0,9 \times 10^{-3}$ mole)
Chlorure de thionyle	: 0,25 cm ³ ($3,5 \times 10^{-3}$ mole)
Méthanol	: 20 cm ³

Mode opératoire :

Dans un fiole de 100 cm³ placé dans un bain de glace à - 5°C, dissoudre l'acide dans le méthanol. Ajouter goutte à goutte le chlorure de thionyle et laisser sous agitation pendant 1 h. Evaporer et reprendre le résidu par 10 cm³ d'éther. Laver la phase organique par une solution aqueuse de carbonate de potassium 10 % et par de l'eau. Sécher sur CaCl₂, filtrer et évaporer.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 244,29 g/mole pour C ₁₅ H ₁₆ O ₃
Aspect	: huile
Rf = 0,67	
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 89 %

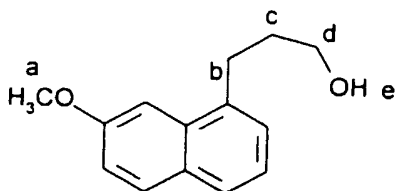
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3020 - 2800	cm ⁻¹	: ν CH
1730	cm ⁻¹	: ν CO ester
1620 et 1590	cm ⁻¹	: ν C=C
1250	cm ⁻¹	: ν CH ₃ O

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

2,75	ppm (triplet, 2H)	: H _b	J _{b-c} = 7,95 Hz
3,34	ppm (triplet, 2H)	: H _c	J _{c-b} = 7,95 Hz
3,68	ppm (singulet, 3H)	: H _d	
3,90	ppm (singulet, 3H)	: H _a	
7,13-7,30	ppm (massif, 4H)	: H _{2,3,6,8}	
7,63	ppm (doublet, 1H)	: H ₄	J _{ortho} = 7,77 Hz
7,73	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} = 8,95 Hz

STADE B : 3-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-PROPAN-1-OL



Réactifs :

3-(7-méthoxy naphth-1-yl)-propanoate de méthyle : 0,5 g (2×10^{-3} mole)
 LiAlH_4 : 0,3 g (8×10^{-3} mole)

Ether anhydre

: 10 cm³

Mode opératoire :

Dans un fiole de 50 cm³ placé dans un bain de glace à - 5°C, mettre LiAlH_4 et l'éther puis ajouter goutte à goutte l'ester préalablement dilué dans de l'éther. Laisser agiter pendant 1h et hydrolyser le milieu en le versant sur de l'eau glacée. Filtrer le milieu et l'extraire par de l'éther. Sécher la phase organique, la filtrer et l'évaporer.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 217,29 g/mole pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$
Aspect	: solide blanc
Température de fusion	: 38-39°C
Rf	: 0,13
Eluant	: chloroforme
Rendement	: 88 %
Solvant de recristallisation	: cyclohexane

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3300	cm ⁻¹	: ν OH large bande
3040-2800	cm ⁻¹	: ν CH
1620 et 1590	cm ⁻¹	: ν C=C
1250	cm ⁻¹	: ν CH ₃ O

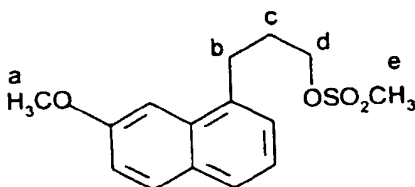
Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) :

2,00-2,10	ppm (multiplet, 2H)	: H_c	$J_{b-c} = 7,59 \text{ Hz}$ $J_{d-c} = 6,24 \text{ Hz}$
3,15	ppm (triplet, 2H)	: H_b	
3,75	ppm (triplet, 2H)	: H_d	
3,95	ppm (singulet, 3H)	: H_a	
7,13-7,37	ppm (massif, 4H)	: $\text{H}_{2,3,6,8}$	

(suite)

7,66	ppm (doublet, 1H)	: H ₄	J _{ortho} = 7,83 Hz
7,76	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} = 8,92 Hz

STADE C : MESILATE DU 3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPAN-1-OL



Réactifs :

3-(7-methoxy-naphth-1-yl)propanol	: 5,1 g (23,5 x 10 ⁻³ mole)
CH ₃ SO ₂ Cl	: 3,3 g (28,2 x 10 ⁻³ mole)
NEt ₃	: 3,9 cm ³ (28,2 x 10 ⁻³ mole)
CH ₂ Cl ₂	: 100 cm ³

Mode opératoire :

Dans un ballon de 250 cm³, dissoudre le 3-(7-methoxy-naphth-1-yl)propanol dans le CH₂Cl₂. Ajouter la triéthylamine. Placer le ballon dans un bain de glace et de sel (-5°C). Ajouter goutte à goutte le chlorure de mésyle. Laisser sous agitation pendant 2 h. La phase organique est lavée par 3 x 20 cm³ HCl puis par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux. Sécher sur CaCl₂, filtrer et évaporer. Recristalliser le solide obtenu.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 294,37 g/mole pour C ₁₅ H ₁₈ O ₄ S
Température de fusion	: 52-54°C
Rf	: 0,71
Eluant	: CHCl ₃ / MeOH (19/1)
Rendement	: 71 %
Solvant de recristallisation	: toluène / cyclohexane (1/3)

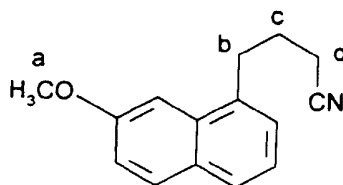
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3040-2820	cm ⁻¹	: vCH alkyles
1610 et 1590	cm ⁻¹	: vC=C
1330	cm ⁻¹	: vSO ₂ asym
1260	cm ⁻¹	: vOCH ₃
1170	cm ⁻¹	: vSO ₂ sym

Analys spectroscopiqu d RMN (300 MHz, DMSO, δ)

5	2,08	ppm (multiplet, 2H)	:	H _c			
	3,12	ppm (triplet, 2H)	:	H _b	J _{b-c}	= 7,75 Hz	
	3,22	ppm (singulet, 3H)	:	H _e			
	3,92	ppm (singulet, 3H)	:	H _a			
10	4,32	ppm (triplet, 2H)	:	H _d	J _{d-c}	= 6,20 Hz	
	7,19	ppm (doublet dédoublé, 1H)	:	H ₆	J _{ortho}	= 8,93 Hz	
					J _{meta}	= 2,38 Hz	
15	7,26-7,37	ppm (massif, 3H)	:	H _{2,3,8}			
	7,72	ppm (doublet, 1H)	:	H ₄	J _{ortho}	= 7,88 Hz	
20	7,85	ppm (doublet, 1H)	:	H ₅	J _{ortho}	= 8,93 Hz	

STADE D: [4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL) BUTYRONITRILE



Réactifs :

Mésylate du 3-(7-methoxy-napht-1-yl) propan-1-ol	: 3 g ($10,2 \times 10^{-3}$ mole)
KCN	: 2 g ($30,6 \times 10^{-3}$ mole)
DMSO	: 20 cm ³

Mode opératoire :

Dans une fiole de 100 cm³, dissoudre le mésylate du 3-(7-methoxy-napht-1-yl) propan-1-ol dans le DMSO. Ajouter KCN et mettre à reflux pendant 2h. Laisser refroidir. Verser dans un mélange eau / glace. Extraire à l'éther. Laver la phase organique avec de l'eau, la sécher sur CaCl₂ et l'évaporer. Recristalliser le produit obtenu.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 225,29 g/mole pour C ₁₅ H ₁₅ NO
Température de fusion	: 52-54°C
Rf	: 0,39
Eluant	: ATC (2/3/5)
Rendement	: 90 %
Solvant de recristallisation	: alcool / eau (1/5)

Analys spectroscopiqu dans l'infraroug :

3040-2820	cm ⁻¹	: vCH alkyles
2240	cm ⁻¹	: vCN
1620 et 1590	cm ⁻¹	: vC = C
1250	cm ⁻¹	: vOCH ₃

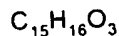
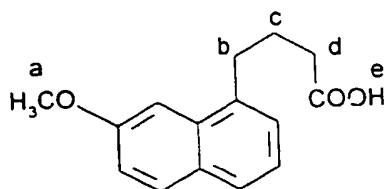
Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ)

2,09	ppm (multiplet, 2H)	: H _c		
2,35	ppm (triplet, 2H)	: H _d	J _{d-c} =	6,87 Hz
3,18	ppm (triplet, 2H)	: H _b	J _{b-c} =	7,44 Hz

3,94	ppm (singulet, 3H)	: H _a		
7,16	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₆	J _{ortho} =	8,91 Hz
			J _{méta} =	2,44 Hz

7,23-7,30	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,8}		
7,67	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₄	J _{ortho} =	7,31 Hz
			J _{méta} =	1,77 Hz
7,76	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} =	8,91 Hz

STADE E : ACIDE 4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRIQUE



Réactifs :

4-(7-méthoxy-napht-1-yl)butyronitrile	: 1,8 g (8 x 10 ⁻³ mole)
NaOH 10 %	: 3,5 cm ³ (8 x 10 ⁻² mole)
Méthanol	: 35 cm ³
HCl 1N	

Mode opératoire :

Dans un fiole de 100 cm³, dissoudre le nitrile dans le méthanol. Ajouter la soude. Mettre à reflux pendant 16 h.
Laisser refroidir et acidifier grâce à HCl 1N. Filtrer et recristalliser le produit obtenu.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 244,29 g/mole pour $C_{15}H_{16}O_3$
Température de fusion	: 104-106°C
Rf	: 0,54
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 94 %
Solvant de recristallisation	: toluène / cyclohexane (1/4)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3000-2860	cm ⁻¹	: ν CH alkyle
1700	cm ⁻¹	: ν CO acide
1620 et 1590	cm ⁻¹	: ν C = C
1240	cm ⁻¹	: ν OCH ₃

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

2,11	ppm (multiplet, 2H)	: H _c		
2,51	ppm (triplet, 2H)	: H _d	$J_{d-c} =$	6,98 Hz
3,09	ppm (triplet, 2H)	: H _b	$J_{b-c} =$	7,84 Hz
3,95	ppm (singulet, 3H)	: H _a		
7,15	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₆	$J_{ortho} =$	8,94 Hz
			$J_{méta} =$	2,36 Hz
7,23-7,39	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,8}		
7,66	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₄	$J_{ortho} =$	7,44 Hz
			$J_{méta} =$	1,65 Hz
7,76	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	$J_{ortho} =$	8,94 Hz
H acide invisible dans CDCl ₃				

PREPARATION 3 : ACIDE 4-(5-FLUORO-INDOL-3-YL)BUTYRIQUE (J. Med. Ch m. 1992, 35(22), pp 4020-4026)

PREPARATION 4 : ACIDE 3-(5-METHYL-BENZOTHIOPHEN-3-YL)PROPANOIQUE (Monatsh. Ch m. 1968, 99(2), pp 715-720)

PREPARATION 5 : ACIDE 3-(5-BENZYLOXY-BENZOTHIOPHEN-3-YL)PROPANOIQUE (J. Pharm. Pharmacol. 1973, 25(10), pp 847-848)

PREPARATION 6 : ACIDE 3-(5-PROPYL-INDOL-3-YL)PROPANOIQUE

PREPARATION 7 : ACIDE 3-(5-TRIFLUOROMETHYL-INDOL-3-YL)PROPANOIQUE (J. Amer. Chem. Soc. 1970, 92 (10), pp en)

PREPARATION 8 : ACIDE 3-(6-METHOXY-BENZOFUR-3-YL)PROPANOIQUE (C.R. Acad-Sci. Ser. C, 1970, 270 (11), pp 1027-1029)

PREPARATION 9 : ACIDE 4-(5-METHOXY-BENZOFUR-3-YL)BUTYRIQUE (Bull. Chem. Soc. Jpn 1976, 49(3), pp 737-740)

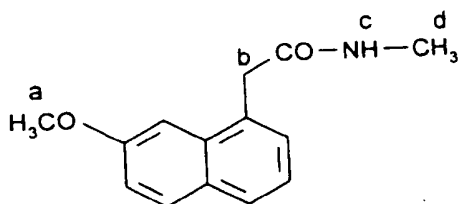
PREPARATION 10 : ACIDE 4-(6-METHOXY-INDOL-3-YL)BUTYRIQUE (J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1972, (8), pp 461-462)

PREPARATION 11 : ACIDE 3-(5-ETHOXY-INDOL-3-YL)PROPANOIQUE (J. Karnatak Univ. 1972, 17, pp 33-42)

PREPARATION 12 : ACIDE 4-(4,6-DIMETHOXY-INDOL-3-YL)BUTYRIQUE (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1978, (8), pp 733-742)

PREPARATION 13 : ACIDE 3-(5-HYDROXY-BENZOFUR-3-YL)PROPANOIQUE (Bull. Chem. Soc. Jpn 1982, 55(3), pp 865-869)

EXEMPLE 1 : N-METHYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE



Exemple 1

Réactifs :

Acide (7-méthoxy-napht-1-yl)acétique	: 2 g ($9,3 \times 10^{-3}$ mole)
SOCl_2	: 6,75 cm ³ (93×10^{-3} mole)
NH_2CH_3	: 3,18 cm ³ ($37,2 \times 10^{-3}$ mole)

Mode opératoire :

Porter à reflux l'acide et le chlorure de thionyle pendant 1 h. Evaporer l'excès de SOCl_2 . Reprendre par du CHCl_3 anhydre. Mettre le milieu dans un bain de glace et ajouter goutte à goutte l'amine. Laisser sous agitation pendant 2 h. Extraire la phase organique par de l'eau, du K_2CO_3 10 %, de l'eau et de l'acide chlorhydrique 6N puis de l'eau. Sécher sur CaCl_2 , évaporer. Recristalliser le résidu.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 229,28 g/mole pour $C_{14}H_{15}NO_2$
Aspect	: solide blanc
Température de fusion	: 192-193°C
Rf	: 0,48
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 33 %

Solvant de recristallisation : toluène

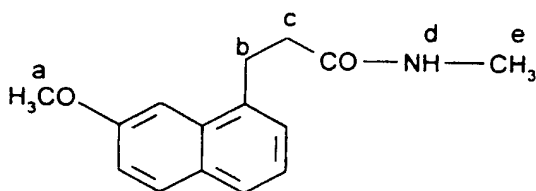
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3280-3060	cm^{-1}	: νNH amide
2920-2820	cm^{-1}	: νCH
1640	cm^{-1}	: νCO amide
1600 et 1590	cm^{-1}	: $\nu C = C$
1260	cm^{-1}	: νOCH_3

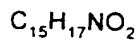
Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) :

2,74	ppm (doublet, 3H)	: H_d
4,03	ppm (singulet, 3H)	: H_a
4,40	ppm (singulet, 2H)	: H_b
5,30	ppm (singulet, 1H)	: H_c
7,27-7,40	ppm (massif, 4H)	: $H_{2,3,6,8}$
7,78-7,84	ppm (massif, 2H)	: $H_{4,5}$

EXEMPLE 2 : N-METHYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE



Exemple 2



Réactifs :

Acide 3-(7-methoxy-napht-1-yl)-propanoïque	: 0,3 g ($1,3 \times 10^{-3}$ mole)
$SOCl_2$ (118,97, d = 1,631)	: 2,86 cm^3 ($2 \times 1,95 \times 10^{-2}$ mole)
Méthylamine aqueuse 40 % (31,06, d = 0,902)	: 0,34 cm^3 ($3,9 \times 10^{-3}$ mole)

Mod op'atoire :

Dans une fiole de 100cm³, mettre 0,3 g de l'acide 3-(7-méthoxy-napht-1-yl) propanoïque et ajouter sous agitation SOCl₂. Laisser agiter 1 h. Evaporer l'excès de SOCl₂, ajouter du cyclohexane et laisser sous agitation 30 min. Filtrer et évaporer le filtrat. Ajouter la méthylamine d'un seul trait. Laisser sous agitation pendant 1 h. Extraire la phase aqueuse par 3 x 20 cm³ de toluène. Laver la phase organique par 3 x 10cm³ de K₂CO₃ 10% puis par 3 x 10 cm³ d'HCl 1N et laver à l'eau. Sécher sur CaCl₂ et évaporer à pression réduite. Recristalliser le solide obtenu.

Caractéristiques :

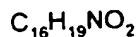
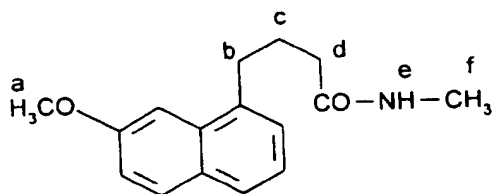
Masse molaire	: 243, 31 g/mole pour C ₁₅ H ₁₇ NO ₂
Température de fusion	: 98-100°C
Rf	: 0,27
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 78 %
Solvant de recristallisation	: cyclohexane

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3060-3280	cm ⁻¹	: vNH amide
2880-2980	cm ⁻¹	: vCH alkyles
1630	cm ⁻¹	: vC = O amide
1590	cm ⁻¹	: vC = C aromatique
1250	cm ⁻¹	: vOCH ₃

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

2,60	ppm (triplet, 2H)	: H _c	J _{b-c} =	7,68 Hz
2,75	ppm (doublet, 3H)	: H _e	J _{c-d} =	4,77 Hz
3,40	ppm (triplet, 2H)	: H _b	J _{b-c} =	7,68 Hz
3,95	ppm (singulet, 3H)	: H _a		
5,30	ppm (singulet, 1H)	: pic large, NH		
7,13-7,35	ppm (massif, 4H)	: H _{2,3,6,8}		
7,62	ppm (doublet, 1H)	: H ₄	J ortho=	7,49 Hz
7,79	ppm (doublet, 2H)	: H ₅	J ortho=	8,89 Hz

EXEMPLE 3 : N-METHYL 4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE**Exemple 3**

Réactifs :

Acide 4-(7-méthoxy-napht-1-yl)-butyrique : 1 g ($4,1 \times 10^{-3}$ mole)
 NH_2CH_3 : 6,36 (82×10^{-3} mole)
 SOCl_2 (118,97 d = 1,631) : 3 cm³ (41×10^{-3} mole)

cyclohexane anhydre : 30 cm³

Mode opératoire :

Dans un ballon de 50 cm³, mettre l'acide, ajouter SOCl_2 et laisser sous agitation pendant 45 minutes. Ajouter 20 cm³ de cyclohexane et laisser agiter pendant 30 minutes puis filtrer et évaporer à sec le milieu. Reprendre par 10 cm³ de cyclohexane et ajouter NH_2CH_3 d'un seul tenant. Laisser sous agitation jusqu'à refroidissement du milieu puis filtrer le précipité blanc formé. Le résidu est recristallisé.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 257,33 g/mole pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Température de fusion	: 96-98°C
Rf	: 0,33
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 93 %
Solvant de recristallisation	: cyclohexane (puis eau / alcool)

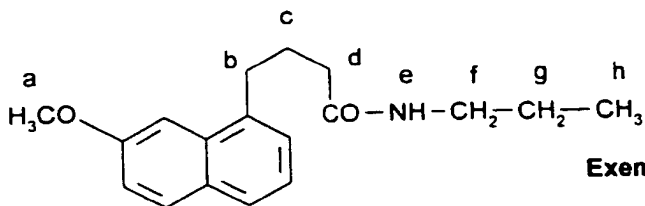
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3300	cm ⁻¹	: νNH amide
2980-2800	cm ⁻¹	: νCH
1620	cm ⁻¹	: νCO amide
1590	cm ⁻¹	: $\nu\text{C} = \text{C}$
1250	cm ⁻¹	: νOCH_3

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ) :

2,05	ppm (multiplet, 2H)	: H_c		
2,30	ppm (triplet, 2H)	: H_d		
2,80	ppm (doublet, 3H)	: H_f	$J_{d-c} =$	7,58 Hz
3,51	ppm (triplet, 2H)	: H_b	$J_{f-e} =$	3,89 Hz
4,03	ppm (singulet, 3H)	: H_a	$J_{b-c} =$	7,68 Hz
5,61	ppm (signal, 1H)	: H_e échangeable dans D_2O		
7,23-7,35	ppm (massif, 1H)	: $\text{H}_{2,3,6,8}$		
7,66	ppm (doublet, 1H)	: H_4	$J_{\text{ortho}} =$	7,91 Hz
7,78	ppm (doublet, 1H)	: H_5	$J_{\text{ortho}} =$	9,00 Hz

EXEMPLE 4 : N-PROPYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



Exemple 4

R'actifs :

Acide 4-(7-méthoxy-napht-1-yl)-butyrique	: 1 g ($4,1 \times 10^{-3}$ mole)
SOCl_2	: 3 cm^3 (41×10^{-3} mole)
$\text{NH}_2\text{C}_3\text{H}_7$: 6,74 cm^3 ($8,2 \times 10^{-3}$ mole)

Mode opératoire :

En procédant comme dans l'exemple 3 mais en remplaçant la méthylamine par le propylamine, on obtient le composé du titre.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 285,39 g/mole pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$
Température de fusion	: 109-112°C
Rf	: 0,51
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 38 %
Solvant de recristallisation	: eau / alcool (2/1) (puis cyclohexane)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3300-3040	cm^{-1}	: νNH amide
2940-2820	cm^{-1}	: νCH alkyle
1630	cm^{-1}	: νCO amide
1610 et 1590	cm^{-1}	: $\nu\text{C} = \text{C}$ aromatique
1260	cm^{-1}	: νOCH_3

Analys spectroscopique d RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

5	0,91	ppm (triplet, 3H)	: H _h	J _{h-g} =	7,41 Hz
	1,50	ppm (multiplet, 2H)	: H _g		
	2,05	ppm (multiplet, 2H)	: H _c		
	2,27	ppm (triplet, 2H)	: H _d	J _{d-c} =	7,63 Hz
10	3,20	ppm (triplet, 2H)	: H _f	J _{f-g} =	7,19 Hz
	3,50	ppm (triplet, 2H)	: H _b	J _{b-c} =	7,71 Hz
	4,02	ppm (singulet, 3H)	: H _a		
15	5,61	ppm (signal, 1H)	: H _e	échangeable dans D ₂ O	
	7,23-7,35	ppm (massif, 4H)	: H _{2,3,6,8}		
20	7,67	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₄	J _{ortho} =	7,99 Hz
				J _{méta} =	1,35 Hz
25	7,77	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} =	8,99 Hz

EXEMPLES 5 A 15 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant l'amine appropriée, on obtient les composés du titre :

EXEMPLE 5 : N-ETHYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 6 : N-PROPYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 7 : N-BUTYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 8 : N-PENTYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 9 : N-HEXYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 10 : N-ISOPROPYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 11 : N-ISOBUTYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 12 : N-(CYCLOPROPYLMETHYL)-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL) ACETAMIDE

EXEMPLE 13 : N-(CYCLOBUTYL)-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 14 : N-(CYCLOHEXYL)-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)ACETAMIDE

EXEMPLE 15 : N-ALLYL-2-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL) ACETAMIDE_b

EXEMPLES 16 A 26 :

En procédant comme dans l'exemple 2, mais en utilisant l'amine appropriée, on obtient les composés du titre :

EXEMPLE 16 : N-ETHYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 17 : N-PROPYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

5 EXEMPLE 18 : N-BUTYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 19 : N-PENTYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

10 EXEMPLE 20 : N-HEXYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 21 : N-ISOPROPYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 22 : N-ISOBUTYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

15 EXEMPLE 23 : N-(CYCLOPROPYLMETHYL)-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL) PROPIONAMIDE

EXEMPLE 24 : N-(CYCLOBUTYL)-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

20 EXEMPLE 25 : N-(CYCLOHEXYL)-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 26 : N-ALLYL-3-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLES 27 A 36 :

25 En procédant comme dans l'exemple 3, mais en utilisant l'amine appropriée, on obtient les composés du titre :

EXEMPLE 27 : N-ETHYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE Température de fusion : 123-128°C

EXEMPLE 28 : N-BUTYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

30 EXEMPLE 29 : N-PENTYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 30 : N-HEXYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

35 EXEMPLE 31 : N-ISOPROPYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 32 : N-ISOBUTYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 33 : N-(CYCLOPROPYLMETHYL)-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL) BUTYRAMIDE

40 EXEMPLE 34 : N-(CYCLOBUTYL)-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 35 : N-(CYCLOHEXYL)-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

45 EXEMPLE 36 : N-ALLYL-4-(7-METHOXY-NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 37 A 47 :

50 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant les préparations 3 à 13, on obtient les composés des exemples suivants :

55

EXEMPLE 37 : N-METHYL 4-(5-FLUORO-INDOL-3-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 38 : N-METHYL 3-(5-METHYL-BENZOTHIOPHEN-3-YL)PROPIONAMIDE

5 EXEMPLE 39 : N-METHYL 3-(5-BENZYLOXY-BENZOTHIOPHEN-3-YL) PROPIONAMIDE

EXEMPLE 40 : N-METHYL 3-(5-PROPYL-INDOL-3-YL)PROPIONAMIDE

10 EXEMPLE 41 : N-METHYL 3-(5-TRIFLUOROMETHYL-INDOL-3-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 42 : N-METHYL 3-(6-METHOXY-BENZOFUR-3-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 43 : N-METHYL 4-(5-METHOXY-BENZOFUR-3-YL)BUTYRAMIDE

15 EXEMPLE 44 : N-METHYL 4-(6-METHOXY-INDOL-3-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 45 : N-METHYL 3-(5-ETHOXY-INDOL-3-YL)PROPIONAMIDE

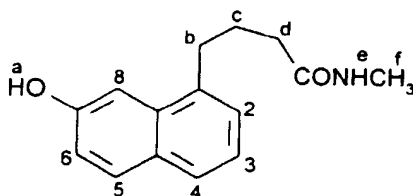
20 EXEMPLE 46 : N-METHYL 4-(4,6-DIMETHOXY-INDOL-3-YL)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 47 : N-METHYL 3-(5-HYDROXY-BENZOFUR-3-YL)PROPIONAMIDE

EXEMPLE 48 A 58 :

25 En procédant comme dans les exemples précédents mais en utilisant les matières premières et les réactifs appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 48 : N-METHYL 4-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



Réactifs :

40

N-méthyl-4-(7-méthoxy-napht-1-yl)-butyramide (exemple 3)	: 1 g ($3,9 \times 10^{-3}$ mole)
Tribromure de bore	: 1,12 cm ³ ($11,7 \times 10^{-3}$ mole)
Dichlorométhane	: 10 cm ³

45

Mode opératoire :

50 Dans une fiole de 100 cm³, dissoudre le N-méthyl-4-(7-méthoxy-napht-1-yl)-butyramide dans le dichlorométhane. Placer la fiole dans un bain de glace à -5°C et laisser refroidir le milieu sous agitation pendant 20 minutes. Ajouter goutte à goutte le tribromure de bore. Au bout de 15 minutes, hydrolyser le milieu en le versant sur de l'eau glacée. Extraire par de l'acétate d'éthyle. Sécher cette phase sur MgSO₄ et l'évaporer. Purifier l'huile par chromatographie sur gel de silice.

55 Caractéristiques :

Masse molaire	: 243,31 g/mole pour C ₁₅ H ₁₇ NO ₂
---------------	--

EP 0 745 584 A1

(suite)

Aspect	: huile
Rf	: 0,40
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 99 %
Purification	: chromatographie sur colonne avec l'éluant cité ci-dessus

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3380-3080	cm ⁻¹	: vNH amide et OH phénol
2920-2840	cm ⁻¹	: vCH alkyles
1640	cm ⁻¹	: vCO amide
1610 et 1580	cm ⁻¹	: vC = C aromatiques

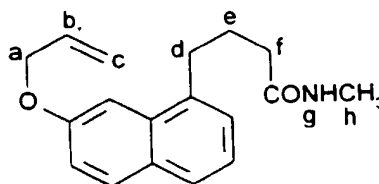
Analyse spectroscopique de RMN (80 MHz, CDCl₃, δ) :

1,90-2,35	ppm (massif, 4H)	: H _{c,d}	J _{f,e} =	5,30 Hz
2,70	ppm (doublet, 3H)	: H _f	J _{b-c} =	8,00 Hz
2,90	ppm (triplet, 2H)	: H _b		
5,85	ppm (signal, 1H)	: H _e , échangeable dans D ₂ O		
7,00-7,80	ppm (massif, 6H)	: H _{2,3,4,5,6,8}		

Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 74,05%	H : 7,04%	O : 13,15%	N : 5,76%
Trouvé :	C : 74,10%	H : 7,09%	O : 13,09%	N : 5,70%

EXEMPLE 49 : N-METHYL 4-(7-ALLYLOXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



Réactifs :

N-méthyl-4-(7-hydroxy-napht-1-yl)-butyramide (exemple 48)	: 2,15 g (8,8 x 10 ⁻³ mole)
Carbonate de potassium	: 3,66 g (26,4 x 10 ⁻³ mole)
Bromure d'allyle	: 3,82 cm ³ (44,0 x 10 ⁻³ mole)
Acétone anhydre	: 20 cm ³

Mode opératoire :

Dissoudre le dérivé naphtholique dans l'acétone anhydre. Ajouter le carbonate de potassium et laisser sous agitation à reflux pendant 30 minutes. Ajouter ensuite goutte à goutte le bromure d'allyle. Laisser à reflux et sous agitation

EP 0 745 584 A1

pendant 3h. Après refroidissement, filtrer le milieu réactionnel et évaporer le filtrat. Recrystalliser le résidu dans un solvant convenable.

Caractéristiques :

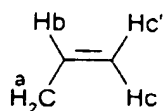
Masse molaire	: 283,37 g /mole pour C ₁₈ H ₂₁ NO ₂
Aspect :	: Solide blanc
Température de fusion :	: 119-122°C
Rf	: 0,48
Eluant	: ATC (4/4/2)

Rendement	: 60 %
Solvant de recrystallisation	: Toluène

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3240-3060	cm ⁻¹	: νNH amide
2920-2840	cm ⁻¹	: νCH alkyles
1630	cm ⁻¹	: νCO amide
1605 et 1580	cm ⁻¹	: νC = C aromatiques
1245	cm ⁻¹	: νC-O aryl éther

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

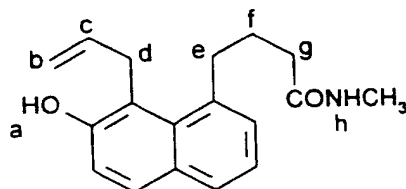


2,09	ppm (multiplet, 2H)	: H _e		
2,24	ppm (triplet, 2H)	: H _f		
2,78	ppm (doublet, 3H)	: H _h	J _{f-e} =	7,11 H _z
3,04	ppm (triplet, 2H)	: H _d	J _{h-g} =	4,02 H _z
4,70	ppm (doublet, 2H)	: H _a	J _{d-e} =	7,40 H _z
5,33	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _c	J _{a-b} =	7,90 H _z
			J _{c-b} =	10,50 Hz
5,50	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _{c'}	J _{c-c'} =	1,40 H _z
			J _{c'-b} =	17,30 H _z
			J _{c'-c} =	1,40 H _z
5,59	ppm (signal, 1H)	: H _g , échangeable dans D ₂ O		
6,13	ppm (multiplet, 1H)	: H _b		
7,16-7,27	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,6}		
7,36	ppm (doublet, 1H)	: H ₈	J _{méta} =	2,28 H _z
7,64	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₄	J _{ortho} =	6,70 H _z
			J _{méta} =	2,64 H _z
7,75	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} =	8,95 H _z

Analys élementaire :

Calculé :	C : 76,30%	H : 7,47%	O : 11,29%	N : 4,94%
Trouvé :	C:76,59%	H : 7,47%	O : 11,31%	N:4,89%

EXEMPLE 50 : N-METHYL 4-(8-ALLYL 7-HYDROXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



R éactifs :

N-méthyl-4-(7-allyloxy-napht-1-yl)-butyramide (exemple 49)	: 1 g ($3,5 \times 10^{-3}$ mole)
N,N-diméthylaniline	: 20 cm ³

Mode opératoire :

Dissoudre l'éther allylique dans la N,N-diméthylaniline et porter le milieu réactionnel à reflux (200°C) pendant 2h. Après refroidissement, ajouter 50 cm³ d'éther et extraire la phase organique par une solution aqueuse de soude à 10% puis par de l'eau. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution aqueuse de HCl 6N et laissée sous agitation pendant quelques minutes. Filtrer le précipité obtenu et le recristalliser dans un solvant convenable.

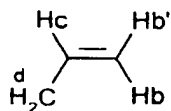
Caractéristiques :

Masse molaire	: 283,37 g/mole pour C ₁₈ H ₂₁ NO ₂
Aspect	: Solide blanc
Température de fusion	: 131-134°C
Rf	: 0,38
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 66 %
Solvant de recristallisation	: Toluène

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3380	cm ⁻¹	: νNH amide et OH phéno
2940-2840	cm ⁻¹	: νCH alkyles
1630	cm ⁻¹	: νCO amide
1605 et 1590	cm ⁻¹	: νC = C aromatiques

Analys spectroscopiqu d RMN (300 MHz, DMSO d₆, δ) :

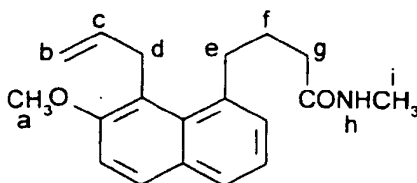


1,80	ppm (multiplet, 2H)	: H _f			
2,16	ppm (triplet, 2H)	: H _g	J _{g-f}	=	7,31 Hz
2,58	ppm (doublet, 3H)	: H _i	J _{i-h}	=	3,67 Hz
3,01	ppm (triplet, 2H)	: H _e	J _{e-f}	=	7,89 Hz
3,83	ppm (doublet, 2H)	: H _d	J _{d-c}	=	4,57 Hz
4,65	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _{b'}	J _{b'-c}	=	17,28 Hz
			J _{b'-b}	=	1,84 Hz
4,93	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _b	J _{b-c}	=	10,24 Hz
			J _{b-b'}	=	1,84 Hz
6,03	ppm (multiplet, 1H)	: H _c			
7,13-7,22	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,6}			
7,61-7,68	ppm (massif, 2H)	: H _{4,5}			
7,80	ppm (quadruplet, 1H)	: H _h	J _{h-i}	=	3,67 Hz
9,57	ppm (signal, 1H)	: H _a	échangeable dans D ₂ O		

Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,30%	H : 7,47%	O : 11,29%	N : 4,94%
Trouvé :	C : 76,48%	H : 7,53%	O : 11,25%	N : 4,85%

EXEMPLE 51 : N-METHYL 4-(8-ALLYL 7-METHOXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



Réactifs :

N-méthyl-4-(8-allyl-7-hydroxy-napht-1-yl)-butyramide (exemple 50)	: 1 g (3,5 x 10 ⁻³ mole)
Diméthylsulfate	: 3,35 cm ³ (35,0 x 10 ⁻³ mole)
Solution aqueuse de soude à 10%	: 14 cm ³ (35,0 x 10 ⁻³ mole)

Mod opératoire :

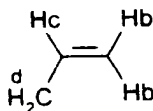
Dissoudre le dérivé N-méthyl-4-(8-allyl-7-hydroxy-napht-1-yl)-butyramide dans une solution aqueuse de soude à 10% à 50°C. Arrêter le chauffage au bout de 30 minutes et laisser refroidir, puis ajouter goutte à goutte le diméthyl-sulfate. Laisser sous agitation pendant 30 minutes et extraire la phase aqueuse basique par 3 fois 20 cm³ d'éther. Laver la phase organique par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher la phase organique sur du MgSO₄, la filtrer et l'évaporer au bain-marie sous vide. Recristalliser le résidu dans un solvant convenable.

Caractéristiques :

Masse molaire	: 297,40 g/mole pour C ₁₉ H ₂₃ NO ₂
Aspect	: Solide blanc
Température de fusion	: 84-86°C
Rf	: 0,51
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 68 %
Solvant de recristallisation	: Toluène - Cyclohexane (1-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3240 et 3060	cm ⁻¹	: νNH amide
2980-2810	cm ⁻¹	: νCH alkyles
1620	cm ⁻¹	: νCO amide
1600 et 1580	cm ⁻¹	: νC = C aromatiques
1240	cm ⁻¹	: νOCH ₃ aryl éther

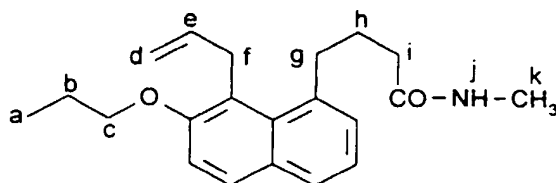
Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

2,00 -	ppm (multiplet, 2H)	: H _f		
2,25	ppm (triplet, 2H)	: H _g	J _{g-f} =	7,52 Hz
2,78	ppm (doublet, 3H)	: H _i	J _{i-h} =	4,59 Hz
3,17	ppm (triplet, 2H)	: H _e	J _{e-f} =	7,74 Hz
3,92-3,96	ppm (massif, 5H)	: H _{a,d}		
4,72	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _{b'}	J _{b'-c} =	17,22 Hz
			J _{b'-b} =	1,89 Hz
5,00	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _b	J _{b-c} =	8,38 Hz
			J _{b-b'} =	1,89 Hz
5,58	ppm (signal, 1H)	: H _h		
6,11	ppm (multiplet, 1H)	: H _c		
7,19-7,29	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,6}		
7,65	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H ₄	J _{ortho} =	8,16 Hz
			J _{méta} =	1,67 Hz
7,76	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} =	8,98 Hz

Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 76,74%	H : 7,80%	O : 10,76%	N : 4,71%
Trouvé :	C : 76,94%	H : 7,99%	O : 10,78%	N : 4,72%

EXEMPLE 52 : N-METHYL 4-(8-ALLYL 7-PROPOXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE



Exemple 52

Réactifs :

N-méthyl-4-(8-allyl-7-hydroxy-napht-1-yl)-butyramide	: 0,94 g ($3,3 \times 10^{-3}$ mole) (exemple 50)
Carbonate de potassium	: 1,37 g ($10,0 \times 10^{-3}$ mole)
1-Iodopropane	: 1,63 cm ³ ($16,5 \times 10^{-3}$ mole)
Acétone anhydre	: 20 cm ³

Mode opératoire :

Dissoudre le dérivé naphtholique dans l'acétone anhydre. Ajouter le carbonate de potassium et laisser sous agitation à reflux pendant 30 minutes. Ajouter ensuite goutte à goutte l'iodopropane. Laisser à reflux et sous agitation pendant 3h. Après refroidissement, filtrer le milieu réactionnel et évaporer le filtrat. Recristalliser le résidu dans un solvant convenable.

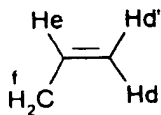
Caractéristiques :

Masse molaire	: 325,45 g/mole pour C ₂₁ H ₂₇ NO ₂
Aspect	: Solide blanc
Température de fusion	: 69-71°C
Rf	: 0,53
Eluant	: ATC (4/4/2)
Rendement	: 82 %
Solvant de recristallisation	: Cyclohexane

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3260	cm ⁻¹	: νNH amide
2940-2840	cm ⁻¹	: νCH alkyles
1625	cm ⁻¹	: νCO amide
1600 et 1590	cm ⁻¹	: νC = C aromatiques

1250 cm⁻¹ : νC-O aryl éther

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl₃, δ) :

1,07	ppm (triplet, 3H)	: H _a	J _{a-b} =	7,42 H _z
1,83	ppm (multiplet, 2H)	: H _b		
2,00	ppm (multiplet, 2H)	: H _h		
2,24	ppm (triplet, 2H)	: H _i	J _{i-h} =	7,50 H _z
2,78	ppm (doublet, 3H)	: H _k	J _{k-j} =	4,58 H _z
3,17	ppm (triplet, 2H)	: H _g	J _{g-h} =	7,72 H _z
3,97	ppm (doublet, 2H)	: H _f	J _{f-e} =	4,88 H _z
4,03	ppm (triplet, 2H)	: H _c	J _{c-b} =	6,43 H _z
4,75	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _{d'}	J _{d'-e} =	17,24 H _z
			J _{d'-d} =	1,81 H _z
4,98	ppm (doublet dédoublé, 1H)	: H _d	J _{d-e} =	10,27 H _z
			J _{d-d'} =	1,81 H _z
5,54	ppm (signal, 1H)	: H _j		
6,09	ppm (multiplet, 1H)	: H _e		
7,18-7,28	ppm (massif, 3H)	: H _{2,3,6}		
7,64	ppm (doublet dédoublé, 1H) :	H ₄	J _{ortho} =	7,80 H _z
			J _{méta} =	1,35 H _z
7,73	ppm (doublet, 1H)	: H ₅	J _{ortho} =	8,97 H _z

Analyse élémentaire :

Calculé :	C : 77,50%	H : 8,36%	O : 9,83%	N : 4,30%
Trouvé :	C : 77,43%	H : 8,27%	O : 9,80%	N : 4,20%

EXEMPLE 53 : N-METHYL 4-(7-PROPOXY NAPHT-1-YL)BUTYRAMIDE

Température de fusion : 102-105°C

EXEMPLE 54 : N-METHYL 4-(2,3-DIHYDRO-3-OXO-1-NAPHTO[1,2-b] FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 55 : N-METHYL 4-(2,3-DIHYDRO-3-HYDROXY-1-NAPHTO[1,2-b] FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 56 : N-METHYL 4-(1-NAPHTO[1,2-b]FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 57 : N-METHYL 4-(2H-1-NAPHTO[1,2-b]PYRANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 58 : N-PROPYL 4-(2,3-DIHYDRO-3-OXO-1-NAPHTO[1,2-b] FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 59 : N-PROPYL 4-(2,3-DIHYDRO-3-HYDROXY-1-NAPHTO[1,2-b] FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 60 : N-PROPYL 4-(1-NAPHTO[1,2-b]FURANNE)BUTYRAMIDE

EXEMPLE 61 : N-PROPYL 4-(2H-1-NAPHTO[1,2-b]PYRANNE)BUTYRAMIDE

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aigüe a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL_{50} , entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée.

La DL_{50} des produits testés est supérieure à $1\ 000\text{ mg.kg}^{-1}$ pour la plupart des composés étudiés, ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : ETUDE DE LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

B1) Etude sur des cellules de la pars tuberalis de mouton

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology 1989, vol. (1), pp 1-4).

PROTOCOLE

1) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[125 I]-iodomélatonine.

2) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la 2-iodomélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

RESULTATS

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine supérieure à celle de la mélatonine elle-même.

B2) Etude sur des membranes de cellules du cerveau de poulet (*Gallus domesticus*)

Les animaux utilisés sont des poulets (*Gallus domesticus*) âgés de 12 jours. Ils sont sacrifiés entre 13 et 17 heures le jour de leur arrivée. Les cerveaux sont rapidement prélevés et congelés à -200°C puis conservés à -80°C . Les membranes sont préparées selon la méthode décrite par Yuan et Pang (Journal of Endocrinology 1991, **128**, pp 475-482). La 2-[125 I]-iodomélatonine est incubée en présence des membranes dans une solution tamponnée à pH 7.4

pendant 60 min à 25°C. A l'issue de cette période, la suspension membranaire est filtrée (Whatman GF/C). La radioactivité retenue sur le filtre est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman @ LS 6000.

Les produits utilisés sont :

- 5 - 2-[¹²⁵I]-iodomélatonine
- mélatonine
- produits courants
- composés testés

10 En screening primaire, les molécules sont testées à 2 concentrations (10^{-7} et 10^{-5} M). Chaque résultat est la moyenne de n=3 mesures indépendantes. Les composés testés font l'objet d'une détermination quantitative de leur efficacité (IC_{50}). Ils sont utilisés à 10 concentrations différentes.

Ainsi, les valeurs d' IC_{50} trouvées pour les composés préférés de l'invention, qui correspondent aux valeurs de l'affinité, montrent que la liaison des composés testés est très puissante.

15 EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES

Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. 30 min après administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

25 EXEMPLE D: COMPOSES DE L'INVENTION SUR LES RYTHMES CIRCAIDIENS D'ACTIVITE LOCOMOTRICE DU RAT

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques. Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir, le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

35 PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire, à un cycle lumineux de 12 h de lumière par 24 h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité grâce au rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre-cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence, par analyse spectrale, l'existence de composants circadiens et non circadiens.

RESULTATS:

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien via le système mélatoninergique.

EXEMPLE E: ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE

L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémasters de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.

Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO_2/N_2 5/95 %. La vélocité des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- sur le crémaster sous ligature, c'est à dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité per os par un produit de l'invention, à raison de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ par jour.

On n'a constaté aucune différence dans la vélocité des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémasters normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vélocité des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vélocité des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

EXEMPLE F : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

A des groupes de six souris, on a administré des globules rouges de mouton. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

EXEMPLE G : INHIBITION DE L'OVULATION

On utilise des rates femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.

Des frottis vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnés après qu'elles ont montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus.

L'après-midi du jour de proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus. Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées et témoins sont sacrifiées le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates traitées.

EXEMPLE H : ACTIVITE ANTIARRHYTHMIQUE

PROTOCOLE (ref: Lawson J.N. et al. J. Pharmacol. Exper. Therap. 1968, 160, pp 22-31) La substance testée est administrée en intrapéritonéal à un groupe de 3 souris 30 min avant l'exposition à une anesthésie par le chloroforme.

Les animaux sont ensuite observés pendant 15 min. L'absence d'enregistrement d'arythmies et de fréquences cardiaques supérieures à 200 battements/min (témoin : 400480 battements/min) chez les animaux indique une protection significative.

EXEMPLE I : ACTIVITE ANTI-AGREGANTE PLAQUETTAIRE

PROTOCOLE

(Ref. : Bertele V. et al. Science. 220 : 517-519, 1983 Ibid. Eur. J. Pharmacol. 85 : 331-333, 1982)

Les composés de l'invention (100 µg/ml) sont testés pour leur capacité à inhiber l'agrégation plaquettaire irréversible induite par l'arachidonate de sodium (50 µg/ml) dans du plasma de lapin enrichi en plaquettes.

Une inhibition de plus de 50 % de l'agrégation maximum indique une activité significative pour les composés de l'invention.

Ce test *in vitro* montre que les composés de l'invention sont de bons candidats pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment les thromboses

EXEMPLE J : PROLONGATION DU TEMPS DE SAIGNEMENT

PROTOCOLE

(Ref. : Djana E. et al. Thrombosis Research. 15 : 191-197, 1979)

Butler K.D. et al. Thromb. Haemostasis. 47 : 4649, 1982)

Les composés à tester sont administrés par voie orale (100 mg/kg) à un groupe de 5 souris 1h avant le sectionnement standardisé du bout de chaque queue (0,5 mm).

Les souris sont immédiatement suspendues verticalement, les queues étant immergées de 2 cm dans un tube à essai contenant une solution saline isotonique à 37°C.

Le temps requis pour que le saignement cesse pendant une période de 15 secondes est alors déterminé.

Une prolongation de plus de 50 % du temps de saignement relative à un groupe d'animaux contrôle est considérée comme significative pour les composés de l'invention.

Ce test *in vivo* confirme l'intérêt des composés de l'invention pour le traitement des pathologies cardiovasculaires puisque les composés de l'invention prolongent le temps de saignement.

EXEMPLE K: TEST D'HYPOXIE HYPOBARE

PROTOCOLE

(Ref. : Gotti B., et Depoortere H., Circ. Cerebrale, Congrès de Circulation Cérébrale, Toulouse, 105-107, 1979)

Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale (100 mg/kg) à un groupe de 3 souris 30 minutes avant d'être placés dans une chambre à la pression hypobare de 20 cm Hg.

La prolongation du temps de survie par rapport à un groupe d'animaux traités avec le véhicule de plus de 100 % en absence d'effet dépresseur du système nerveux central indique une activité cérébroprotective des composés de l'invention.

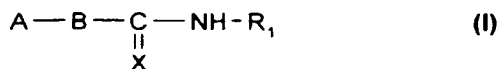
EXEMPLE L: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE: COMPRIMES

1000 comprimés dosés à 5 mg de N-méthyl-4-(7-méthoxy-napht-1-yl)butyramide

N-méthyl-4-(7-méthoxy-napht-1-yl)butyramide	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

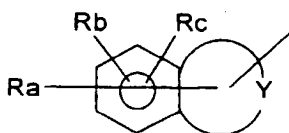
Revendications

1. Composés de formule (I):



dans laquelle :

- A représente un groupement de formule :



dans laquelle :

- Y forme avec le noyau benzo qui le porte un cycle choisi parmi naphthalène, dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, benzofurane, 2,3-dihydrobenzo-furane, benzothiophène, 2,3-dihydrobenzothiophène, indole, indoline, 2H-indène et indane ;
- Ra, Rb et Rc, chacun indépendamment l'un de l'autre, représentent un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, hydroxy, -Rd et -O-Rd : avec Rd étant choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryle substitué, arylalkyle substitué ;
- Ra pouvant également former avec Rb et les 2 atomes de carbone adjacents qui les portent, un cycle A₁ choisi parmi furane, dihydrofurane, pyrane et dihydropyrane, A₁ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux ou groupements choisis parmi hydroxy, alkyle, alkoxy et oxo ;
- B représente une chaîne alkylène de 2 à 6 atomes de carbone non substituée ou substituée par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxy-carbonyl, carboxyalkyle et alkoxy-carbonylalkyle étant entendu que B peut également représenter une chaîne méthylène lorsque Y forme avec le noyau benzo qui le porte un naphthalène, un dihydronaphtalène ou un tétrahydronaphtalène et que Ra, Rb et Rc ne représentent pas simultanément des hydrogènes ;
- avec la réserve que Ra, Rb et Rc ne peuvent représenter simultanément des hydrogènes ou un hydrogène et 2 radicaux méthyle ou 2 hydrogènes et un radical méthyle, lorsque Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un indole, et que le composé de formule (I) ne peut pas être le N-méthyl-3-(4-méthoxy-napht-1-yl)propionamide ni le N-tertbutyl-3-carboxy-4-(napht-1-yl)butyramide,
- X représente un oxygène ou un soufre ;
- et R₁ représente un radical choisi parmi alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényle, alcynyle, cycloalkyle et cycloalkylalkyle,

étant entendu que :

- les termes "alkyle" et "alkoxy" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes "alcényle" et "alcynyle" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un radical phényle, naphtyle ou pyridyle,
- le terme "substitué" affecté aux expressions "aryle" et "arylalkyle" signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy et alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes ;

leurs énantiomères et diastéréoisomères,
et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

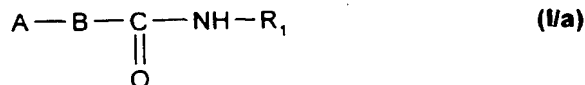
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-méthyl-2-(7-méthoxy-naph-1-yl)acétamide.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-méthyl-3-(7-méthoxy-naph-1-yl)propionamide.
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-propyl-4-(7-méthoxy-naph-1-yl)butyramide.
5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que on fait réagir un acide de formule (II):



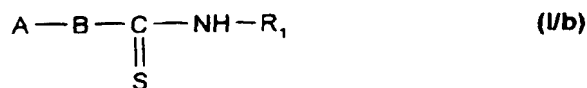
dans laquelle A et B sont tels que définis dans la revendication 1,
avec une amine de formule (III):



dans laquelle R_1 est tel que défini dans la revendication 1,
pour obtenir le composé de formule (I/a):



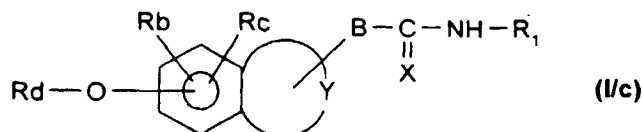
dans laquelle A, B et R_1 sont tels que définis précédemment,
composé de formule (I/a) qui, traité par un réactif de thionation, donne le composé de formule (I/b):



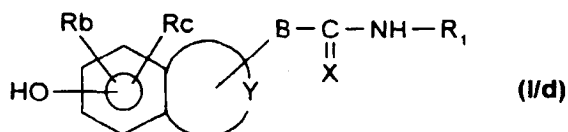
dans laquelle A, B et R_1 sont tels que définis précédemment,
les composés de formule (I/a) et (I/b) formant l'ensemble des composés de formule (I) selon la revendication 1
qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I/c) cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



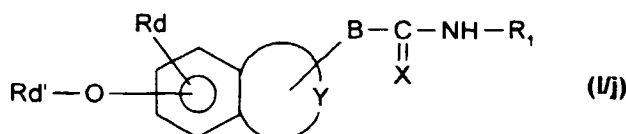
10 dans laquelle B, X, Y, R₁, R_b, R_c et R_d sont tels que définis dans la revendication 1 caractérisé en ce que l'on greffe le radical R_d sur un composé de formule (I/d):



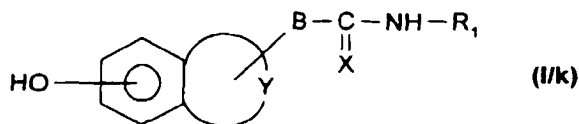
20 dans laquelle B, X, Y, R₁, R_b et R_c sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/c) qui peuvent être, si on le désire,

- 25
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
 - et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

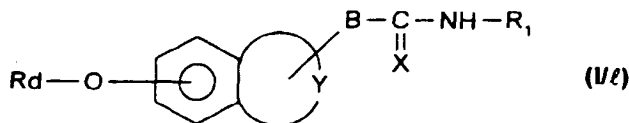
7. Procédé de préparation des composés de formule (I/j):



35 dans laquelle Rd, Y, X, B, et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et Rd' peut prendre les mêmes valeurs que Rd tel que défini précédemment, caractérisé en ce que on greffe le radical Rd tel que défini précédemment sur la fonction hydroxy d'un composé de formule (I/k):

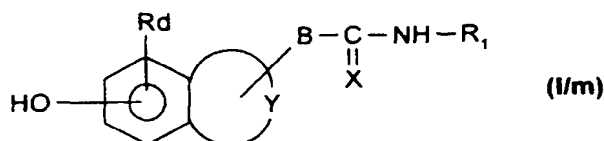


45 dans laquelle Y, B, X, et R₁ sont tels que définis précédemment pour obtenir un composé de formule (I/l):

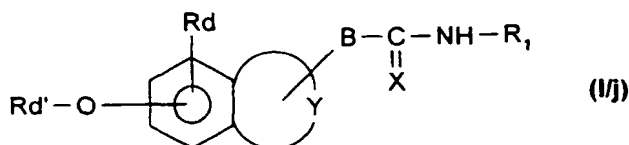


55 dans laquelle Rd, Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/l) qui est ensuite soumis à une réaction de transposition pour obtenir le composé de formule

(I/m):



dans laquelle Rd, Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment, la fonction hydroxy étant de nouveau greffée par un radical Rd' tel que défini précédemment pour obtenir un composé de formule (I/j):



dans laquelle Rd, Rd', Y, B, X et R₁ sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/j) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- et/ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la revendication 1 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique et des troubles liés au système mélatoninergique.

10. Compositions selon la revendication 8 ou 9 utiles dans le traitement des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.



Office européen
des brevets

RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure
comme le rapport de la recherche européenne

Numero de la demande

EP 96 40 1159

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 447 285 (ADIR) 18 Septembre 1991 * revendications *	1-10	C07C235/34 C07C235/36 C07D209/18
A	EP-A-0 527 687 (ADIR) 17 Février 1993 * revendications *	1-10	C07D333/24 C07D333/32 C07D307/79
A	EP-A-0 530 087 (ADIR) 3 Mars 1993 * revendications *	1-10	C07D307/92 C07D311/92 A61K31/165
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 6, WASHINGTON US, pages 1205-1208, XP002011167 E. CAMPAIGNE ET AL.: "Benzo[b]thiophene derivatives. XVI. The sulfur isosteres of melatonin, bufotenine, 5-hydroxytryptophan, and related structures" * page 1207, colonne de gauche, dernier alinéa *	1,9	A61K31/40 A61K31/38 A61K31/34
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07C C07D
RECHERCHE INCOMPLETE			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>voir feuille supplémentaire C</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		20 Août 1996	Seufert, G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul</p> <p>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie</p> <p>A : arrière-plan technologique</p> <p>O : divulgation non-écrite</p> <p>P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p> <p>D : cité dans la demande</p> <p>L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 03.82 (PO/COR)



RECHERCHE INCOMPLETE

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 2-4
 Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,5-10

La définition des points d'attachement variable pour les substituants BCXNHR¹, Ra, Rb et Rc empêche une recherche complète. Pour des raisons d'économie la recherche a été limitée au cas suivant:

Le substituant BCXNHR¹ a été attaché en position 1 du groupement naphthalène éventuellement hydrogéné ou en position 3 du groupement hétérocyclique éventuellement hydrogéné.

